

Quando gli eczemi rimangono in famiglia

Antonio Pugliese¹

Abstract

Although most visits for skin disease are managed by primary care physicians, diagnosis and treatment of skin disease are often difficult for family doctors. In this article, two cases of occupational allergic contact dermatitis in ironers are presented. Both patients only developed their dermatitis when they came into contact with formaldehyde. Occupational dermatitis are very frequent with important social and economic implications: thus, they represent a therapeutic challenge non only for dermatologists, but also for family doctors.

Keywords: formaldehyde, allergy, dermatitis, eczema

When eczema stay home CMI 2007; 1(4): 181-187

¹ Medico di Famiglia, Specialista in Dermatologia e Venereologia, Responsabile Nazionale Dipartimento Dermatologia e Venereologia AIMEF (Associazione Italiana Medici di Famiglia)

CASO CLINICO 1

Una ragazza di 16 anni circa si presenta presso il nostro ambulatorio poiché, da circa 3 giorni, le sono comparse lesioni eritemato-edemato-vescicolari al braccio destro (Figura 1). La ragazza, in stato generale di buona salute, aiuta la famiglia nei mesi estivi in lavanderia: pensando al vapore caldo del ferro da stiro come causa delle lesioni, la ragazza ha evitato di stirare per due giorni, ma l'estendersi rapido e il cocciore intenso l'hanno infine portata alla mia osservazione. Clinicamente l'eruzione è caratterizzata dalla comparsa iniziale di eritema ed edema, seguita dall'insorgenza di vescicole, che confluiscono.

Domande da porre alla paziente

- Ha sofferto da piccoli fenomeni di eczema atopico o allergie?
- Assume farmaci potenzialmente sensibilizzanti?
- Quali sostanze usa durante il lavoro in stireria?

- Si è recentemente esposta al sole?
- Ha familiarità per dermatosi?

La paziente non si è esposta al sole nei giorni di comparsa delle lesioni, né nei precedenti e nemmeno nei successivi. Da piccola ha avuto solo nei primi tre mesi di vita la crosta latte e non ha mai avuto asma, rinite o allergie cutanee. Non assume farmaci di nessun tipo. Ha sofferto solo per un breve tempo di colon irritabile, nel periodo in cui, terminata la terza media, ha sostenuto gli esami finali.

Durante il lavoro in stireria usa diversi appretti, ma riferisce che da diverso tempo sentiva bruciore alle braccia quando le giornate erano più umide e stirava per più di un'ora di seguito.

La madre soffre da molti anni di una malattia della pelle che si manifesta sulle braccia e che non è mai guarita; pur essendo stata visitata da diversi medici, non sa precisamente di cosa si tratta. La paura della giovane ragazza è di avere la stessa patologia della madre.

Corresponding author
Dott. Antonio Pugliese
Email: hpugl@tin.it



Figura 1
Lesioni eritemato-
edemato-vescicolari
della ragazza

Clinicamente, all'occhio esperto, si tratta di una dermatite irritativa da contatto conseguente a ripetute aggressioni sulla cute da parte di sostanze irritanti come i detersivi o gli appretti, usati durante lo stirare e potenziati dal vapore. Tali sostanze esercitano a lungo andare effetti dannosi di varia intensità sul tegumento, danneggiando le difese cutanee rappresentate dal film idrolipidico e dallo strato corneo. Queste lesioni, se non trattate, vanno incontro a rottura lasciando erosioni essudanti, le quali si ricoprono di croste siero-ematiche.

Chiedo se mi fa visitare la madre per eventuale correlazione con la sua patologia (vedi caso clinico seguente).

CASO CLINICO 2

La madre della ragazza ha 48 anni circa e soffre, dall'età di 25 anni, di lesioni alle braccia a insorgenza stagionale estiva, con notevole attenuazione invernale (Figura 2). Nei primi anni di insorgenza le lesioni guarivano completamente durante l'inverno, mentre attualmente persistono, anche se meno intensamente, per tutto l'anno. Ha sempre goduto di buona salute, ha avuto una sola gravidanza, non fuma, beve un bicchiere di vino ai pasti, tutte le altre funzioni fisiologiche risultano regolari, non ha sintomi perimenopausali, non è mai stata operata tranne che per delle avulsioni dentali.

All'esame obiettivo la cute degli avambracci appare eritematosa, squamosa e ispessita (lichenificata) con una disposizione che si interrompe a livello delle pliche degli avambracci.

Domande da porre alla paziente

- *Soffre di allergie a oggetti metallici (orecchini, cinturini di orologio, ecc.)?*
- *Ha sofferto da piccoli fenomeni di eczema atopico o allergie?*
- *Ha mai fatto esami specifici?*
- *Che lavoro faceva all'epoca di insorgenza delle lesioni?*
- *Quali diagnosi le sono state fatte e che andamento ha la malattia nel tempo?*
- *Quali terapie ha seguito?*

La paziente riferisce di non avere mai avuto problemi di allergie a orecchini, che comunque usa solo raramente; al contrario indossare orologi le crea prurito e peggioramento locale delle lesioni. Da piccola ha avuto un episodio riferito come orticaria allergica alle fragole. Ha fatto esami ematici generali più volte, ma non le è stato mai riscontrato nulla. La donna non ha mai praticato test epicutanei, né sono state dosate le immunoglobuline E. All'epoca del primo episodio lavorava in campagna come operaia e le lesioni comparvero in autunno: le fu diagnosticata una infezione cutanea e fu trattata con antibiotici locali e sistemici e guarì lentamente. Dopo qualche anno cambiò lavoro, aprì una lavanderia e le lesioni non le diedero più tregua nei mesi estivi, comparso in primavera e permanendo fino agli inizi del freddo. Diverse sono state le diagnosi: eritema solare, fotodermatite allergica, orticaria ed eczema. Questo problema persistette in modo recidivante nei mesi estivi per una decina di anni, successivamente per 7-8 anni la comparsa fu meno intensa, negli ultimi anni si è ripresentato ingravescendo. Le cure praticate sono quasi sempre state a base di corticosteroidi locali somministrati ininterrottamente per lunghi periodi di tempo.

Domande da porsi

- *Devo prescrivere esami generali?*
- *Devo richiedere test epicutanei?*
- *Devo richiedere il prick test?*
- *Quale terapia devo praticare?*
- *Quale prevenzione è possibile?*

Alla paziente prescrivo i test epicutanei e il dosaggio delle immunoglobuline E. I valori di IgE sono nella norma, mentre i test risultano positivi per **formaldeide** e **sodio-lauril**

solfo. Quindi pongo la diagnosi di dermatite allergica da contatto (DAC) con quadro clinico di eczema cronico lichenificato. Non faccio eseguire il prick test poiché la superficie volare delle braccia è affetta dalla patologia e quindi i risultati sono inattendibili, inoltre le IgE sono normali. Prescrivo alla paziente una terapia corticosteroidica locale con clobetasolo propionato in schiuma una volta al dì a cicli di quattro giorni sì e tre no (poiché in schiuma versafoam), inoltre raccomando di usare tutti i giorni il detergente e una crema idratante della linea Fulfil® (poiché i prodotti di questa linea sono privi di sodiolaurilsolfato e di conservanti). Le consiglio infine di indossare, a fini preventivi, camicie in cotone abbottonate fino al polso e guanti di cotone durante il lavoro.



DISCUSSIONE

In dermatologia la **dermatite allergica da contatto** (DAC) è definita come un modello di risposta infiammatoria della cute a insulti indotta da fattori esogeni e/o endogeni. Lo spettro clinico delle dermatiti da contatto è molto ampio e vario; in fase acuta si manifestano come:

- eritema;
- prurito;
- vescicolazione isolata o raggruppata.

In fase cronica si aggiungono:

- papulo-vescicole;
- ipercheratosi;
- lichenificazione.

La dermatite da contatto ha un'incidenza del 2% nella popolazione e del 20-30% nell'ambito delle malattie dermatologiche. Le due forme più frequenti di dermatite da contatto sono la **dermatite da contatto irritante** (DIC), dovuta all'esposizione a una sostanza irritante, e la reazione immunologica ritardata in risposta a contatti con allergeni, in individui sensibilizzati, cioè la **dermatite allergica da contatto** (DAC). La patogenesi delle dermatiti da contatto comporta spesso l'esposizione simultanea ad allergeni e irritanti fino a quadri legati a sostanze che si comportano sia da allergeni che da irritanti, vedi il caso della formaldeide e della sua soluzione acquosa, la formalina. Esse sono dotate di notevole proprietà irritante, ma anche di grande capacità sensibilizzante. La formaldeide è un gas che ha proprietà di polimerizzare rapidamente, perciò viene sfruttata in campo industriale

in molti settori e con molti nomi commerciali (ossimetilene, aldeide formica, metilaldeide, metanal, oxometano, formalina metilene ossido, ecc.). L'attività antisettica è sfruttata in campo ospedaliero, ad esempio come disinfettante per macchinari per la dialisi, per disinfettare cateteri e strumenti medici e odontoiatrici (in genere come alcol denaturato con formaldeide). In agricoltura è contenuta in erbicidi e fungicidi, è usata come conservante nell'industria alimentare, negli adesivi per legno truciolato e scarpe, nell'industria della carta, nell'industria tessile come apprettante, anti piega e impermeabilizzante. Inoltre è possibile trovarla nei cosiddetti "liberatori" di formaldeide, noti con svariati nomi commerciali (es. paraformaldeide, imidazolidinilurea, germal II, bronopol, quaternium 15, preventol D2 e D3, polynoxylinurea, ecc.) in cosmetici, lozioni per permanenti, shampoo coloranti e vari prodotti industriali, come i cosiddetti "purificatori dell'aria". La "liberazione" di formaldeide avviene per decomposizione da temperatura o da pH. In passato gran parte delle reazioni allergiche ai tessuti era causata dalla formaldeide liberata dagli stessi poiché contenevano resine di finissaggio in grande quantità. Attualmente, nei Paesi occidentali, in seguito alle modifiche tecnologiche apportate ai processi produttivi dei tessuti, va diminuendo l'incidenza delle risposte positive alla formaldeide, mentre aumenta la percentuale delle reazioni alle resine in quanto tali. Queste modifiche sono state attuate anche alla luce dell'evidenza che la formaldeide è cancerogena in seguito a inalazione; si tende pertanto a eliminarla da tutti i cosmetici al fine di ridurre il rischio.

Figura 2
Lesioni della madre

Con l'importazione di indumenti provenienti dalla Cina, ove non sono controllate le quantità ammissibili di formaldeide (usata come apprettante e impermeabilizzante per rendere i tessuti ingualcibili e irrestringibili), il problema ricompare in modo consistente. Non meno importante è il sodiolaurilsolfato (*sodium lauryl sulphate* o SLS), tensioattivo anionico ampiamente usato come surfactante in shampoo, saponi, dentifrici, bagnoschiuma, creme e persino in farmaci. Già diversi anni fa il professor Gianni Proserpio, incaricato di Chimica dei prodotti cosmetici presso la Facoltà di Farmacia dell'Università di Torino, sottolineava gli aspetti negativi dei tensioattivi noti come alchil solfati del tipo appunto SLS e SLES (*sodium lauryl ether sulfate* o *sodium laureth sulfate*). Questa sostanza viene usata su larga scala per il costo contenuto (tanta schiuma a basso costo), pur essendo un irritante per cute, occhi e vie respiratorie; infatti l'eventuale contatto deve essere seguito da risciacquatura completa della superficie della pelle. Sulla tossicità umana vi è stata una grande diatriba, sicuramente è un inquinante per gli animali acquatici (inquinamento dei mari) e per ingestione accidentale provoca nausea, vomito e diarrea. L'effetto irritante di questi tensioattivi sembra crescere in modo proporzionale alla loro concentrazione nei prodotti finiti. Una Commissione del *Cosmetic Ingredient Review* negli Stati Uniti ha recentemente stabilito che questi ingredienti non sono di per sé cancerogeni, ma, già a una concentrazione del 2%, possono causare alcune forme di irritazione cutanea e, più tempo rimangono a contatto con la cute, maggiore è l'intensità di tale irritazione. Nei comuni detergenti e shampoo economici che si trovano in commercio, la concentrazione arriva nella stragrande maggioranza dei casi al 10%! Si è ormai ampiamente riscontrato che SLS denatura le proteine, causando danni alla pelle e agli occhi. Può reagire anche con molecole azotate dando luogo alla formazione di nitrosamine, composti di comprovata attività cancerogena.

SLES è un derivato della combinazione di SLS con l'ossido di etilene, è meno penetrante, ha un maggior potere schiumogeno, ma anch'esso può reagire con vari composti formando sia nitrosamine cancerogene che l'ancor più pericolosa diossina.

Nei casi sopra descritti, l'uso di detergenti a base di sodiolaurilsolfato può essere stato un cofattore per l'insorgenza delle lesioni,

in quanto è noto che danneggia la funzione barriera della cute, incrementandone la permeabilità e rendendo quindi più facile la penetrazione degli apteni. Il meccanismo d'azione è vario: dalla rimozione dei lipidi di superficie e cornei alla estrazione di aminoacidi e proteine cutanee, fino alla denaturazione della cheratina. A tutto ciò bisogna aggiungere che:

- la reazione allergica è individuale: tra molti soggetti esposti alla stessa *noxa*, solo una minoranza si sensibilizza, dopo un periodo di incubazione più o meno lungo, e reagisce in maniera abnorme;
- le sostanze che possono provocare l'eczema sono composti chimici a struttura generalmente semplice (apteni), a basso peso molecolare, con gruppi chimici capaci di contrarre un legame stabile con il vettore presente nei tessuti cutanei (rappresentato da proteine, polipeptidi, collagene, ecc.). Da questa unione nasce il complesso allergologicamente attivo;
- vi è il rischio di allergia ritardata, con informazione e attivazione linfocitaria, fattore citotossico per le cellule bersaglio a cui è adesivo l'antigene.

Tornando alle pazienti, l'uso di detergenti a base di un irritante quale il sodiolaurilsolfato alterava la funzione barriera della cute; ciò, aggiunto allo stirare, a braccia nude, gli indumenti con alta concentrazione apprettanti, le esponeva al contatto con la formaldeide vaporizzata dalla temperatura del ferro da stiro. Nella figlia, che è venuta in contatto per un periodo di tempo più limitato con le suddette sostanze, compare un quadro di dermatite irritativa da contatto, mentre nella madre (già sensibilizzata) persiste un quadro di dermatite allergica da contatto.

In conclusione la DAC è il risultato di una reazione allergica di ipersensibilità cellulo-mediata (tipo IV secondo Gell e Coombs). Nella sua genesi si distinguono due fasi: la fase di induzione (o di sensibilizzazione) e la fase di elicitazione (o di risposta). La fase di induzione è caratterizzata dal primo contatto con l'allergene, di solito un aptene che viene coniugato con una proteina cutanea, il quale viene processato dalle cellule di Langherans e quindi trasportato attraverso i vasi linfatici dove vengono attivati i linfociti che conservano "la memoria" verso lo stesso allergene e sono in grado di reagire con esso. Clinicamente non si osservano lesioni. Se la pelle viene nuovamente in contatto con l'allergene, i linfociti sono già sensibilizzati

e, dopo un periodo di latenza di circa 1-3 settimane, compare la fase di elicitazione (o di risposta); questa è la reazione flogistica vera e propria, in cui all'effetto finale concorrono molte cellule infiammatorie con espressione di molecole di adesione sull'endotelio vascolare, attivazione del microcircolo, migrazione di linfociti e cellule infiammatorie in sede, stimolazione e degranulazione dei mastociti. In 24-48 ore, il quadro clinico si manifesta come dermatite eczematosa. Importanti nell'induzione della malattia sono:

- peso molecolare e conformazione dell'aptene;
- predisposizione individuale del soggetto;
- momento immunologico del soggetto.

Questi fattori giustificano sia il fatto che, nonostante l'ubiquità di alcuni allergeni, solo alcuni soggetti si sensibilizzano, sia perché, nonostante si venga a contatto con particolari sostanze in modo cronico, ci si può sensibilizzare anche solo dopo anni.

Diagnosi

La classificazione e la terminologia relativa agli eczemi non è ancora standardizzata (nella letteratura inglese e americana si usa indifferentemente il termine di "dermatite" come sinonimo).

Per impostare correttamente l'iter diagnostico un valido ausilio è rappresentato dall'algoritmo riportato in calce all'articolo, che fornisce uno strumento per orientarsi clinicamente nella valutazione degli eczemi.

Come abbiamo visto, le due forme principali sono la dermatite da contatto irritante (DIC), dovuta alla esposizione a una sostanza irritante, e la dermatite allergica da contatto (DAC), ossia la reazione immunologica ritardata in risposta a contatti con allergeni in individui sensibilizzati. Le altre forme, come l'eczema nummulare (con chiazze discoidi diffuse), la dermatite atopica, la disidrosi e l'eczema da stasi, sono accomunate dalla clinica nella fase acuta.

Le lesioni possono essere scatenate da un contatto esogeno o endogeno che può essere professionale o extra-professionale. Per identificare il tipo di lesione è molto importante conoscere la storia clinica del paziente, pertanto bisogna condurre sempre una buona anamnesi mirata.

Stabilita la natura del contatto, si valuta la avvenuta sensibilizzazione e l'aptene responsabile con i *patch test* o test epicutanei.

Una volta individuata la sostanza, disponendo di un buon indice merceologico, si possono valutare gli altri aspetti legati all'interazione ospite-aptene. Un esempio è quello dei farmaci foto-sensibilizzanti. Quando il paziente assume un farmaco foto-sensibile (es. un fluorochinolone) per bocca, esso si diffonde nei vari tessuti, tra cui quello cutaneo; se il soggetto si espone al sole, si genera l'eczema; se si applica un FANS per via topica e poi si espone al sole, il farmaco si fotoattiva, trasformandosi in aptene, in grado di provocare l'eczema. Fu Park nel 1943 a descrivere, per i sulfamidici, il meccanismo della dermatite da contatto sistemica: in un soggetto sensibilizzato, il mantenimento, la recidiva o la diffusione della DAC può avvenire in seguito all'introduzione per via sistemica dell'allergene o di sostanze chimiche affini. Ciò determina per esempio il rischio, in soggetti che applicano topicamente per anni penicillina in polvere e poi praticano una fiala intramuscolo di penicillina, di andare incontro a shock anafilattico. Si intuisce quindi quanto ampio sia il problema e come una banale sensibilizzazione possa cambiare la vita di un individuo.

La formaldeide è molto diffusa e, come abbiamo visto, è presente in tessuti, alimenti, resine formoliche, antiseptici e antiossidanti, fino agli alimenti quali formaggi o farine. Un soggetto con DAC da formaldeide può avere ulteriori eruzioni eczematose dopo ingestione o inalazione di prodotti che la contengono; stesso discorso vale per il sodiolarilsolfato che ancora oggi è usato come emulsionante in alcune preparazioni farmaceutiche; per questo motivo può avvenire il caso di pazienti che non guariscono mai dall'eczema in quanto, senza rendersene conto, vengono in contatto con l'agente sensibilizzante per via sistemica. I quadri clinici più frequentemente associati sono la dermatite da contatto lichenoide e la *polimorfo-like*; più rara è la dermatite da contatto a proteine di alimenti.

Questa breve descrizione non ha certamente la pretesa di essere esaustiva, ma sicuramente può essere utile al Medico di Famiglia e ai non specialisti del settore per sensibilizzare a questo importante argomento, che volendo può essere approfondito su testi specifici.

Terapia e prevenzione

Il consiglio terapeutico iniziale, prima di qualsiasi altro provvedimento, è la prevenzione, quindi la cessazione del contatto con

l'allergene responsabile. Ogni trattamento sintomatico è destinato al fallimento se non comprende questa misura fondamentale:

L'allontanamento dell'allergene.

Per impostare correttamente la prevenzione bisogna ricordarsi che non ci sono modalità preventive che garantiscono un controllo definitivo degli eczemi, data la grande diffusione degli allergeni e il loro modo subdolo di essere occultati.

Avendo presente i fattori di suscettibilità individuali quali atopia, resistenza della cute, pregresse sensibilizzazioni, tipo di esposizione e altre patologie concomitanti, si attuano prevenzione e terapia contemporaneamente, per evitare la mancata guarigione delle lesioni. In sintesi, l'approccio al paziente deve prevedere, oltre ai trattamenti farmacologici, l'eliminazione, per quanto possibile, degli eventuali fattori scatenanti.

La prevenzione ha lo scopo di migliorare la qualità di vita del paziente, di ridurre l'estensione, la gravità delle lesioni cutanee e il prurito. La gestione del paziente deve tener conto dell'età, della gravità delle lesioni, dell'impatto della malattia sulla vita di relazione e sociale, e quindi deve essere ovviamente personalizzata. L'eliminazione dei fattori scatenanti passa attraverso:

- la riduzione al minimo possibile dell'esposizione ad agenti irritanti quali detergenti e creme cosmetiche o indumenti a rischio;
- la riduzione al minimo possibile dell'esposizione allergenica: apteni da contatto, acari della polvere, derivati epidermici animali, alimenti;

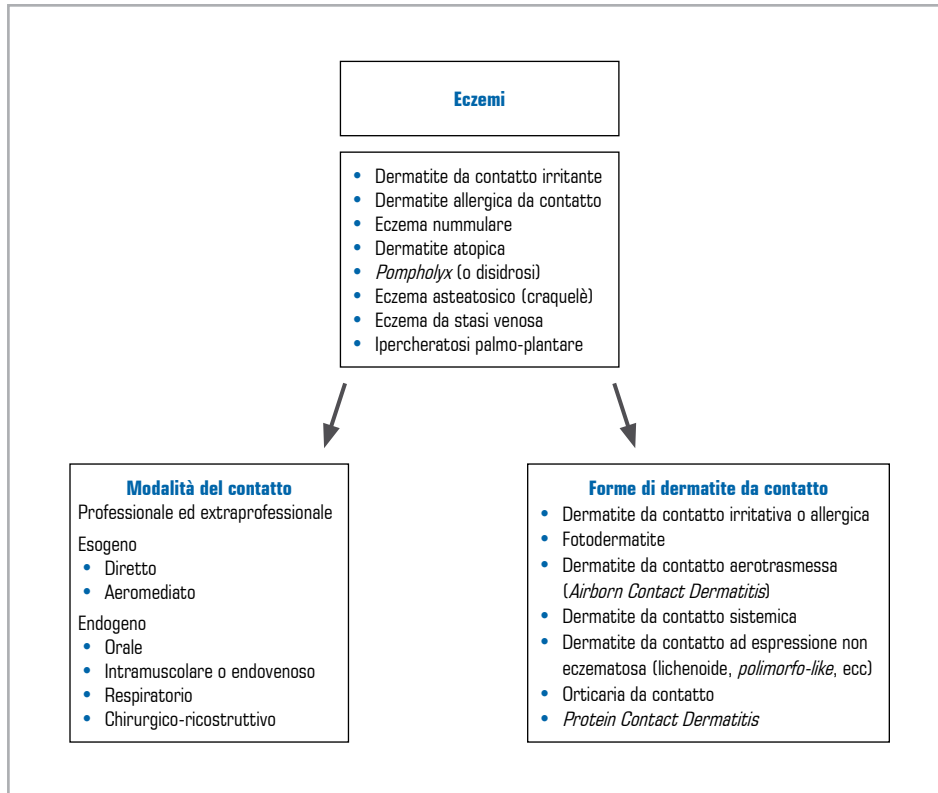
- la razionalizzazione dell'ambiente di vita o di lavoro e in generale degli ambienti di permanenza.

In ogni caso di eczema clinicamente evidente, l'identificazione della sostanza responsabile è importante, ma la terapia iniziale ha lo scopo di sopprimere la risposta immunitaria cutanea e/o sistemica. In genere gli steroidi topici potenti (es. clobetasolo propionato), somministrati per un periodo breve di una settimana, sono sufficienti a risolvere gran parte delle dermatiti in atto; ovviamente la scelta dello steroide avviene tenendo conto della sua potenza, della sede di applicazione, della estensione della lesione e dell'età del paziente. Le medicazioni devono essere poi continuate con topici non steroidei inerti (contenenti pochi allergeni) per proteggere la cute per almeno 30 giorni, tempo del ricambio cellulare dell'epidermide. In caso di necessità, si può ripetere l'applicazione dello steroide ricordandosi che cicli di 3-4 giorni la settimana spengono lentamente l'eczema, senza effetti collaterali. In altri termini, vale il criterio di procedere con medicazioni steroidee e non steroidee alternate. I corticosteroidi orali sono molto utili per ottenere una risoluzione momentanea, ma il loro uso continuo deve essere evitato per i loro effetti collaterali. Gli antistaminici sono usati, soprattutto quelli di seconda e terza generazione, poiché hanno una attività inibitoria sulle molecole di adesione (CAM) dei linfociti. Infatti le CAM, durante la flogosi allergica, potenziano le interazioni tra le cellule facilitando l'incontro dell'antigene con il linfocita specifico, il posizionamento dei linfociti specifici solo in siti di reazione e il passaggio attraverso gli endoteli dei linfociti (traffico linfocitario).

Gli errori nel trattamento di questi casi

- *L'esecuzione dei test epicutanei non è essenziale per la diagnosi clinica di eczema, quindi con una buona anamnesi mirata già si poteva attuare la prevenzione nella madre e di conseguenza si poteva evitare l'insorgenza delle manifestazioni nella figlia*
- *La terapia doveva necessariamente comprendere l'uso di prodotti non steroidei per mantenere un buono stato della epidermide anche in condizioni di assenza delle manifestazioni*
- *L'esecuzione dei test epicutanei è essenziale per identificare l'allergene e quindi andava fatta nei periodi di quiescenza della malattia*
- *La mancata tempestività nel rilievo di questi due apteni ubiquitari, irritanti, sensibilizzanti e soprattutto per la formaldeide che si libera durante la stiratura per il suo potenziale cancerogeno sulla cute e sulle vie respiratorie*

ALGORITMO DI ORIENTAMENTO DIAGNOSTICO



BIBLIOGRAFIA

1. White IR, de Groot AC. Cosmetics and skin care products. In: Frosch PJ, Menne T, Lepoitevin JP. Contact dermatitis. Berlin-Heidelberg-New York: Springer, 2006; pagg. 493-506
2. Bruynzeel DP, Diepgen TL, Andersen KE for the European Environmental and Contact Dermatitis Research Group. Monitoring the European Standard Series in 10 centres, 1996-2000. *Contact Dermatitis* 2005; 53: 146-9
3. Schäfer T, Bohler E, Ruhdorfer S et al. Epidemiology of contact allergy in adults. *Allergy* 2001; 56 : 192-6
4. Thomas KS. Randomised controlled trial of short bursts of a potent topical steroid versus prolonged use of a mild preparation for children with mild or moderate atopic eczema. *BMJ* 2002; 324: 1-7
5. Anonymous. Formaldehyde. Council on Scientific Affairs. *JAMA* 1989; 261: 1183-7
6. Programme on Chemical Safety and the Commission of the European Communities © IPCS, CEC 2001